

Medicina de Precisão e a Cultura de Dados

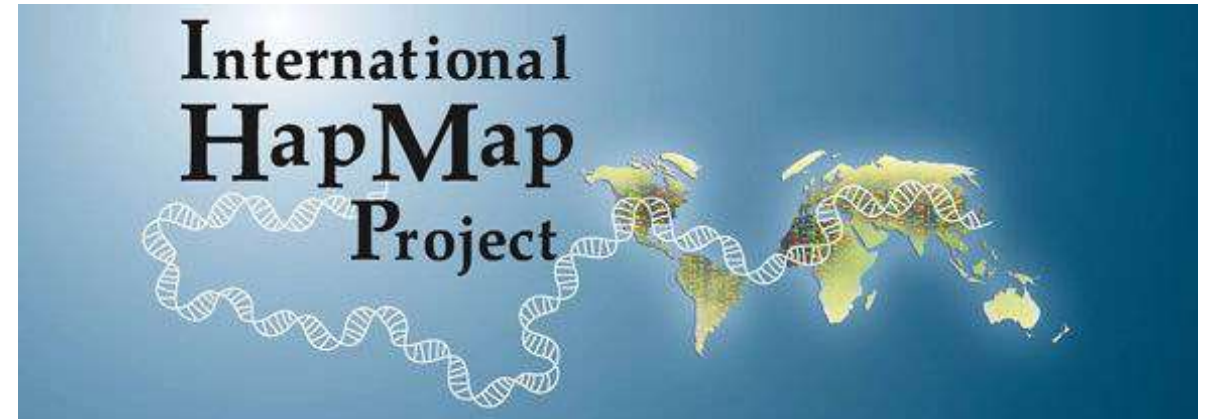
Benilton S Carvalho
Professor Associado
DE/IMECC/UNICAMP

O que é o DNA?

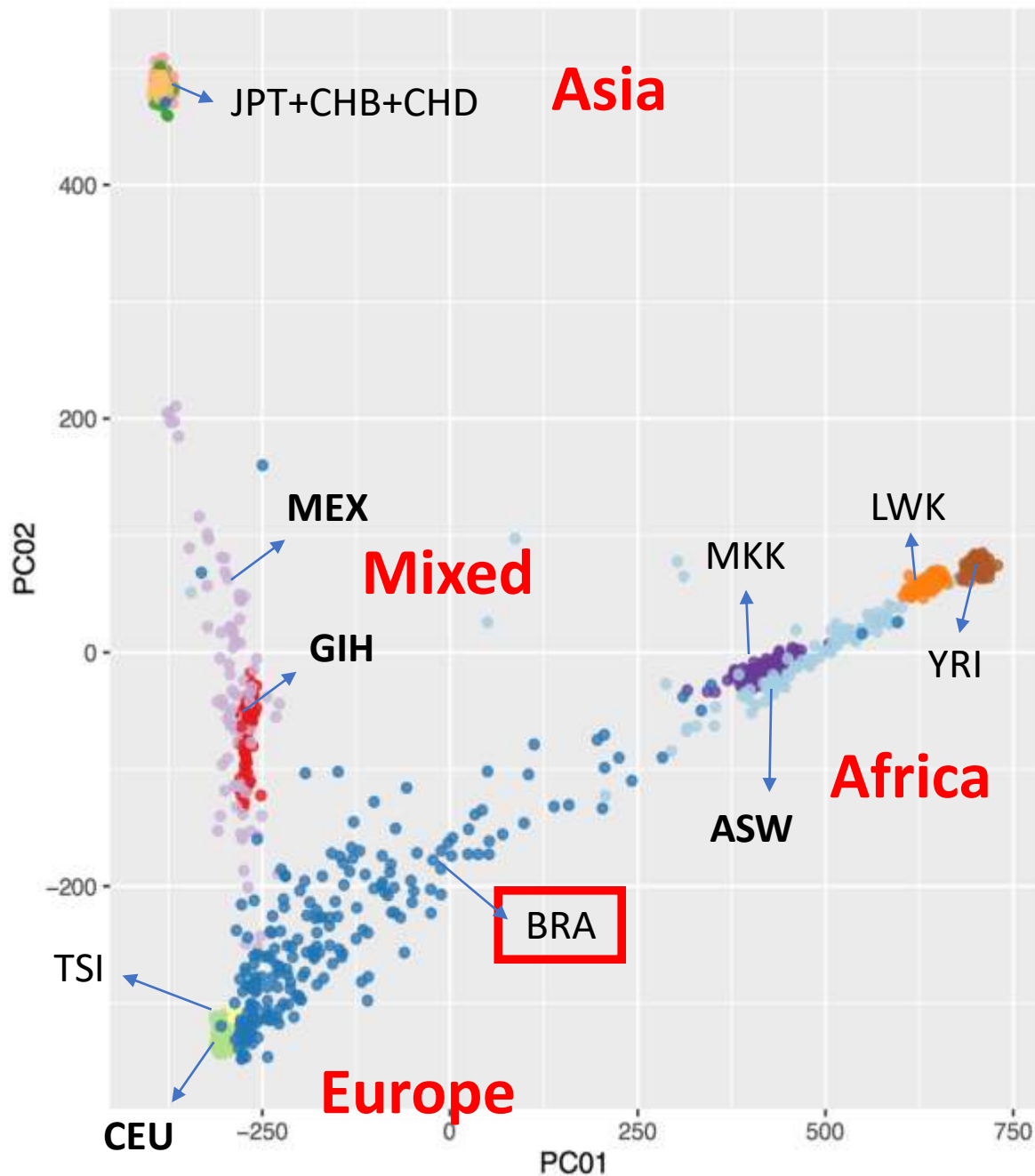
- O DNA é a molécula que carrega a informação genética.
- Consiste em uma dupla hélice formada por nucleotídeos.
- O DNA é fundamental para a hereditariedade e a evolução.
- Caracterizar o genoma de uma população pode trazer diversos benefícios.



Esforços de Caracterização Genômica



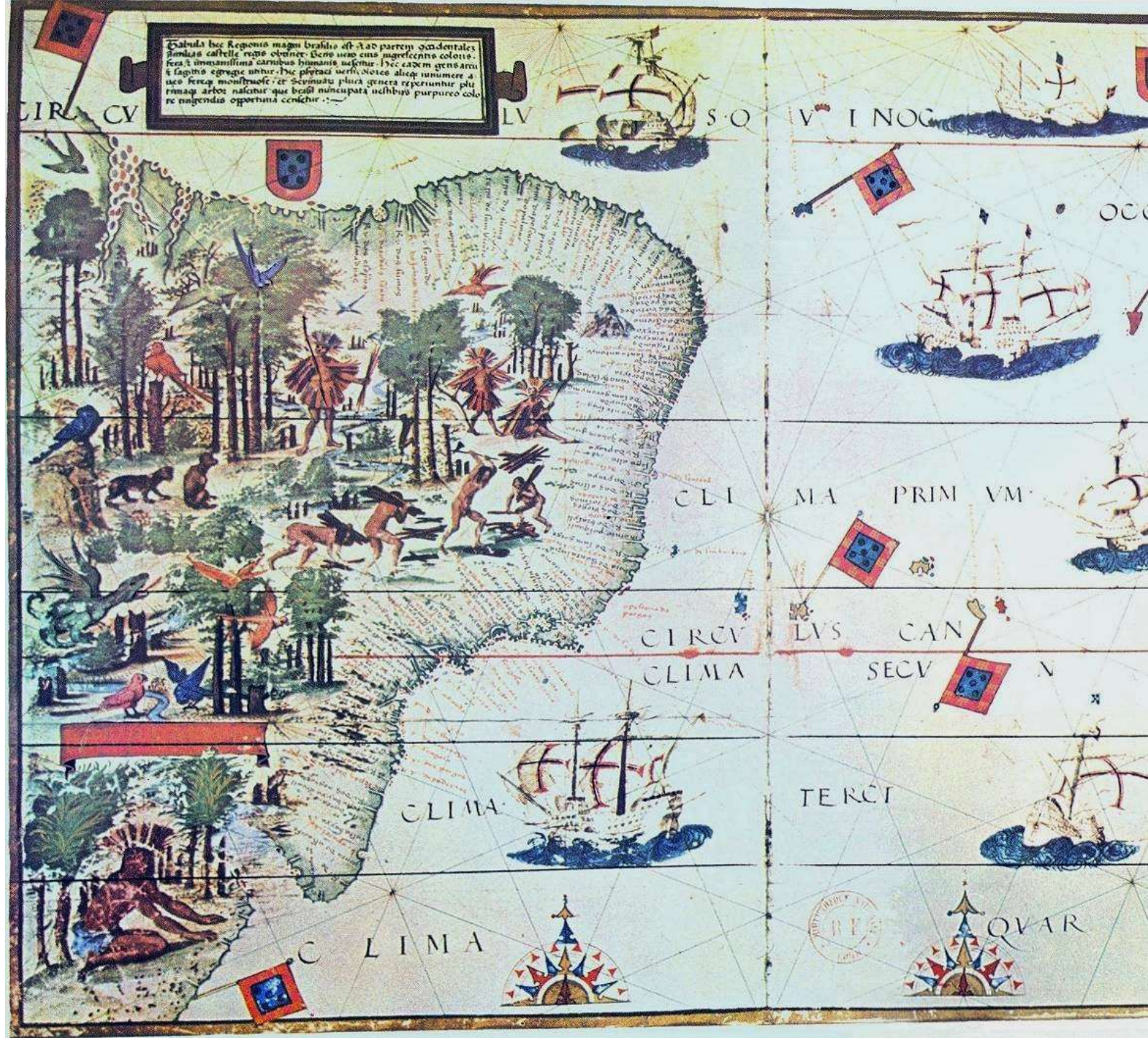
HapMap



- Frequências alélicas diferentes
- Diferentes níveis de predisposição
- MP recomendará diferentes ações para diferentes indivíduos
- Precisamos compreender a paisagem genética Brasileira

Paisagem Genética Brasileira

- Não é trivial
 - Diferentes influências
 - Essencial para o desenvolvimento da Medicina de Precisão no Brasil
-
- Pedro Reinell, Jorge Reinell, Lopo Homem, and António de Holanda – Brazil, 1519





Populações Africanas em Grandes Estudos Genômicos

Iniciativa de Medicina de Precisão – EUA – Janeiro / 2015





PREZADOS PARTICIPANTES,
NÃO NOS RESPONSABILIZAMOS POR OBJETOS DEIXADOS NO AUDITÓRIO,
E PROIBIDO O CONSUMO DE ALIMENTOS E BEBIDAS NO INTERIOR DO AUDITÓRIO.

WIFI
ZONE
FAPESP/Unicamp
Universidade de São Paulo
São Carlos, SP



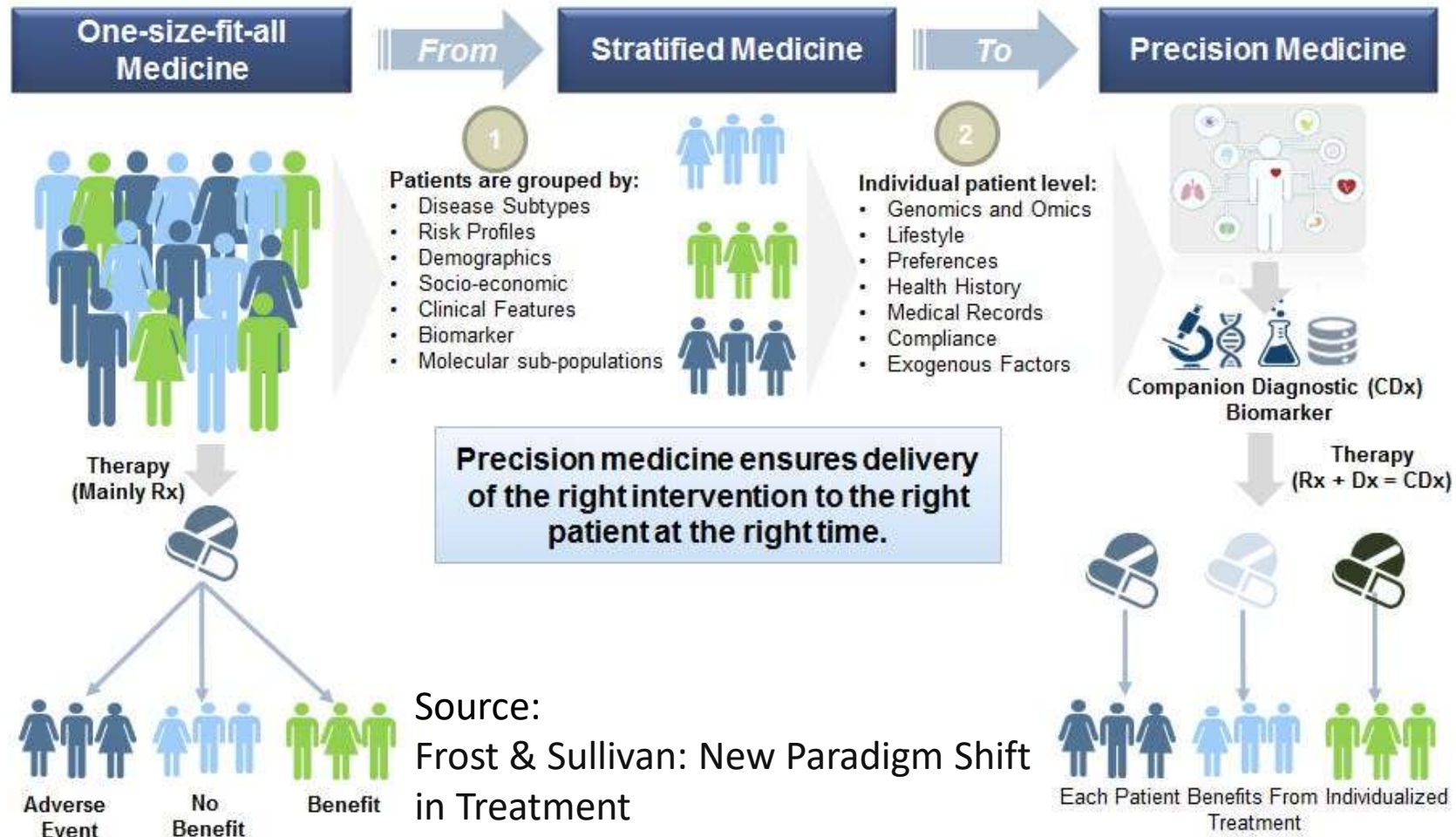
Iniciativa Brasileira em Medicina de Precisão – Novembro/2015





New Paradigm Shift in Treatment

Transitioning From the 'one-size-fits-all' to 'precision medicine' model with multi-level patient stratification.



Benefícios: Ciência de Dados em Medicina de Personalizada

- Diagnósticos precoces e precisos
- Redução de efeitos colaterais em tratamentos
- Melhor custo-efetividade
- Melhora na qualidade de vida de pacientes



Desafios

- Privacidade dos dados dos indivíduos
- Transparência na implementação de algoritmos
- Aumento do tamanho das bases e compartilhamento responsável e federado de dados
- Implementação clara e execução eficiente de consentimento
- Estímulo à colaboração entre profissionais envolvidos



The background is a dark blue, abstract digital composition. It features a grid of glowing blue and green dots, some of which form binary code (0s and 1s). There are also several out-of-focus, circular bokeh lights in shades of orange, yellow, and blue, creating a sense of depth and digital activity.

O que é Big Data?

Big Data e os 5 V's

- **Volume:** quantidade de dados gerados por sistemas hospitalares, prontuários eletrônicos, etc.;
- **Velocidade:** fluxo contínuo de novas informações;
- **Variedade:** dados clínicos, laboratoriais, genéticos, epidemiológicos, etc.;
- **Veracidade:** acurácia e confiabilidade dos dados;
- **Valor:** aplicação destes dados para a melhora da saúde.

Big Data refere-se ao armazenamento, processamento e análise de grandes volumes de dados que são gerados em alta velocidade e possuem grande variedade. Sua grande aplicação é extrair informações que apoiem a tomada de decisão baseada em evidência.

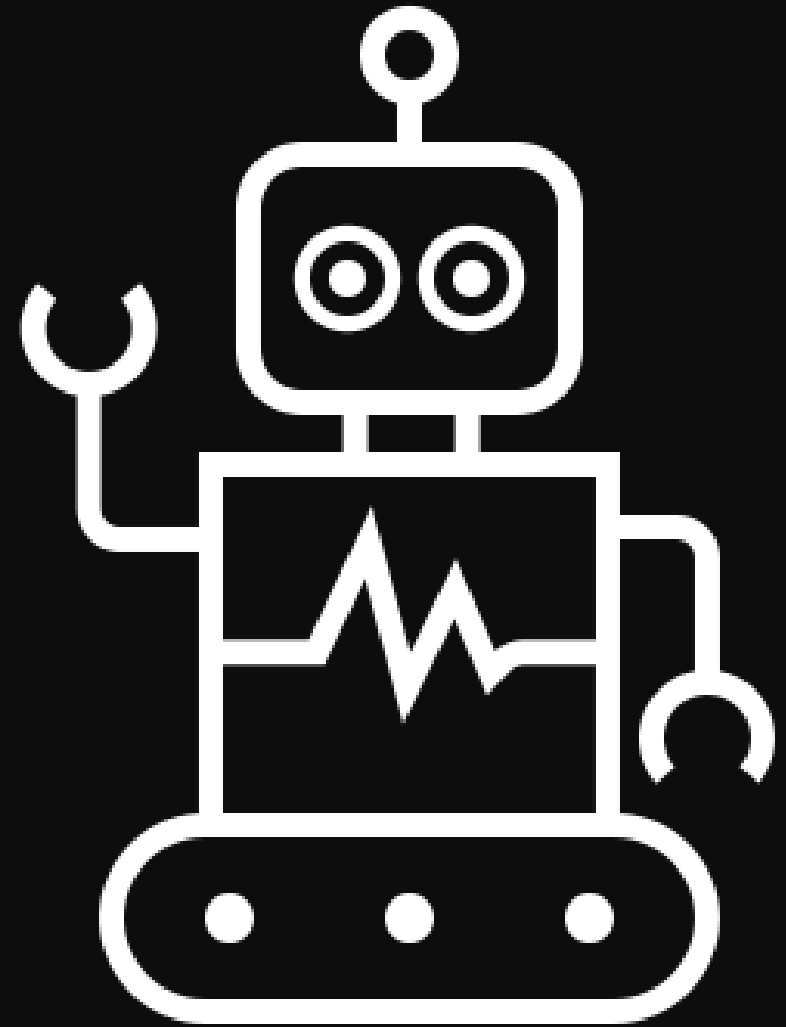


Métodos e Tecnologias para Análise de Big Data em Saúde



Aprendizado de Máquina

Uma estratégia analítica que permite que computadores “aprendam” a partir de dados sem serem explicitamente programados. Os algoritmos de aprendizado de máquina analisam grandes volumes de dados, identificam padrões, fazem previsões e tomam decisões baseadas em dados históricos.



Funcionamento de Aprendizado de Máquina



Entrada de Dados: imagens médicas, prontuários eletrônicos, exames laboratoriais, dados genéticos, informações coletadas na anamnese;



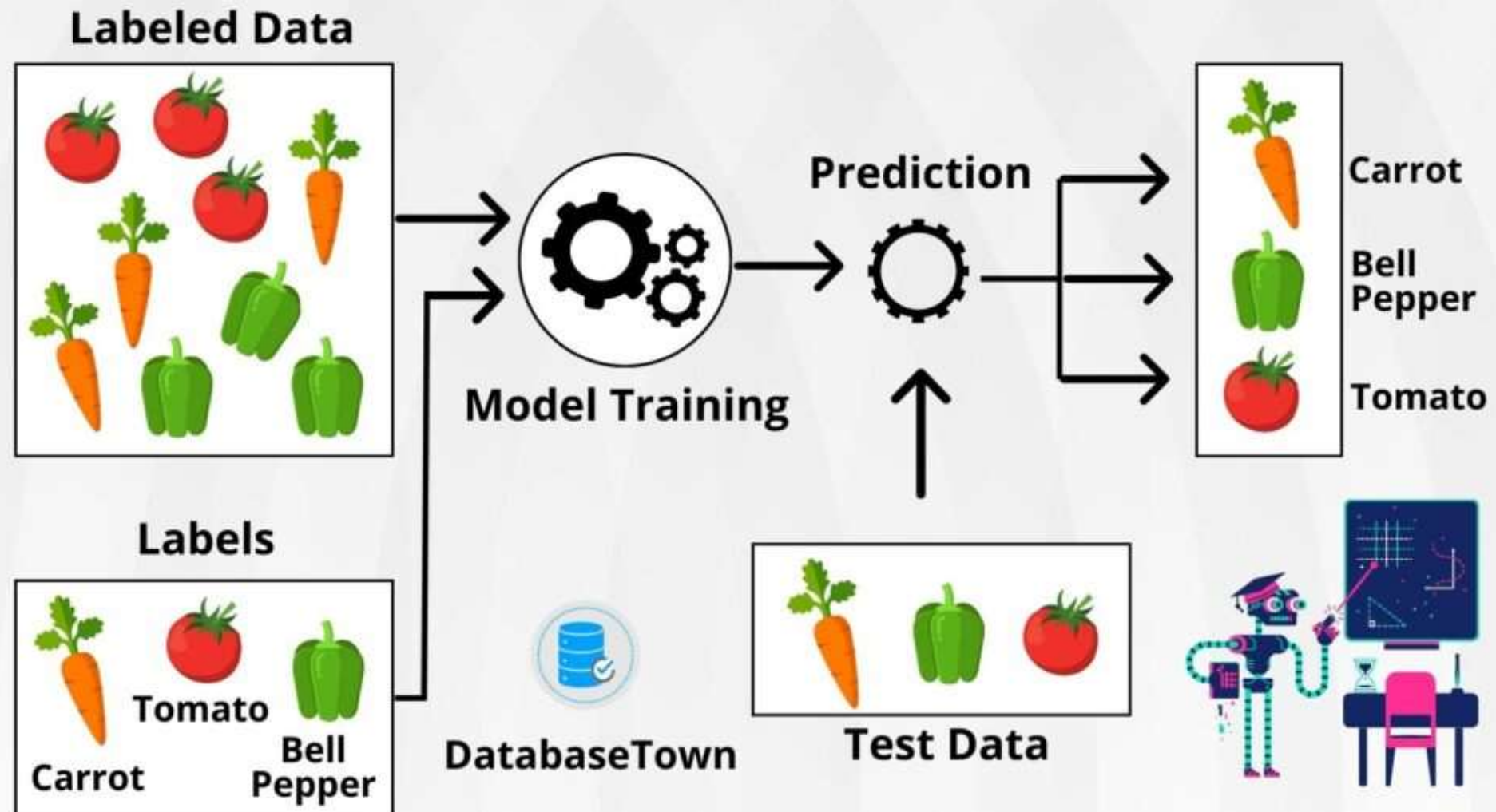
Processamento: o método analisa uma vasta quantidade de exemplos, avaliando relações entre variáveis e identificando padrões, que são representados matematicamente (modelo);



Predição e Tomada de Decisão: o modelo resultante pode prever diagnósticos, recomendar tratamentos, estimar probabilidades de complicações futuras.

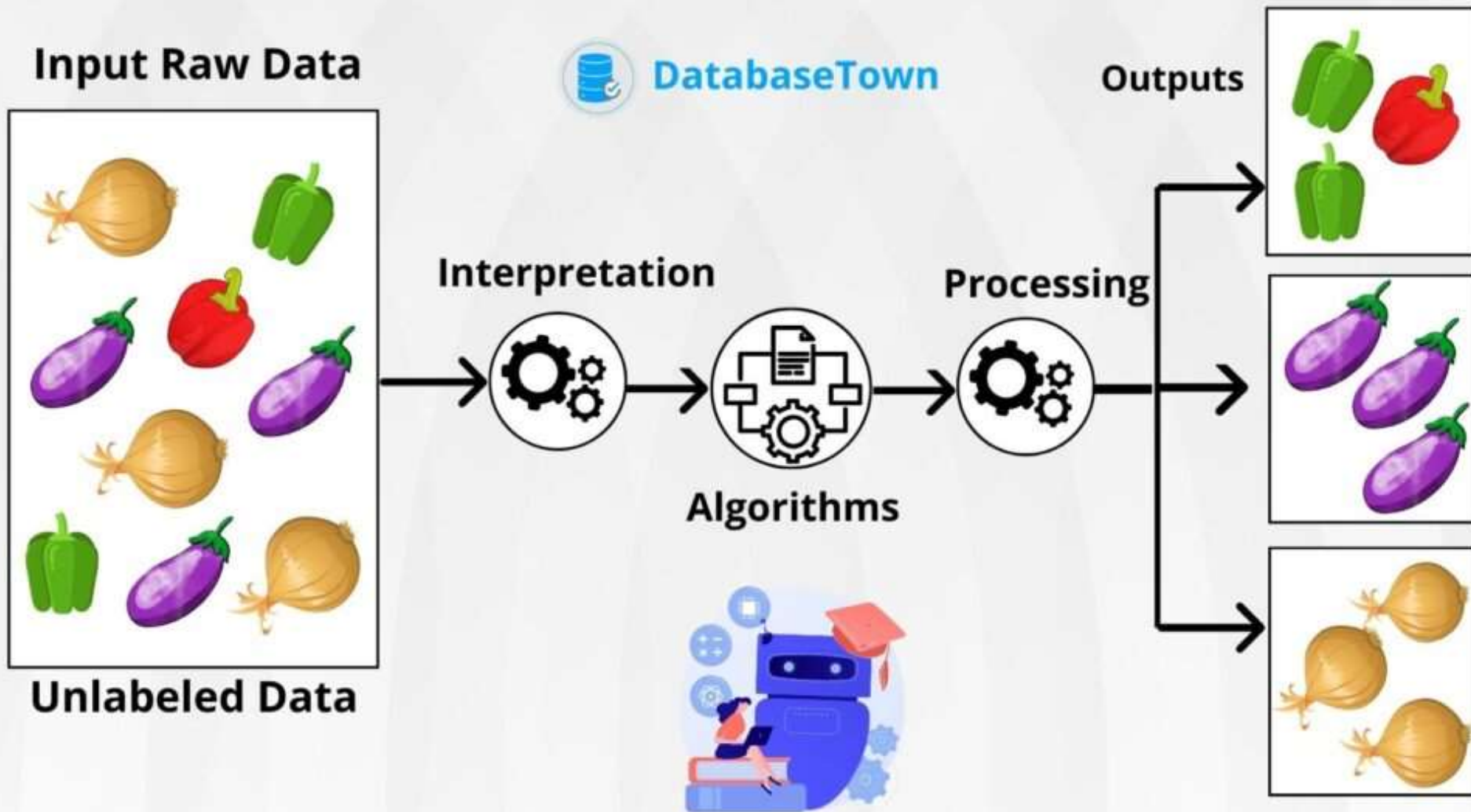
SUPERVISED LEARNING

Supervised machine learning is a branch of artificial intelligence that focuses on training models to make predictions or decisions based on labeled training data.



UNSUPERVISED LEARNING

Unsupervised learning is a type of machine learning where the algorithm learns from unlabeled data without any predefined outputs or target variables.



Fontes de Dados

Ambiente: estilo de vida; exposições

Clínicos: históricos médicos; resultados de exames; desfechos

Imagem: ressonância; tomografia; raio-x

Genômicos: variações de DNA; expressão gênica; metiloma

GENOMICS

A federated ecosystem for sharing genomic, clinical data

Silos of genome data collection are being transformed into seamlessly connected, independent systems

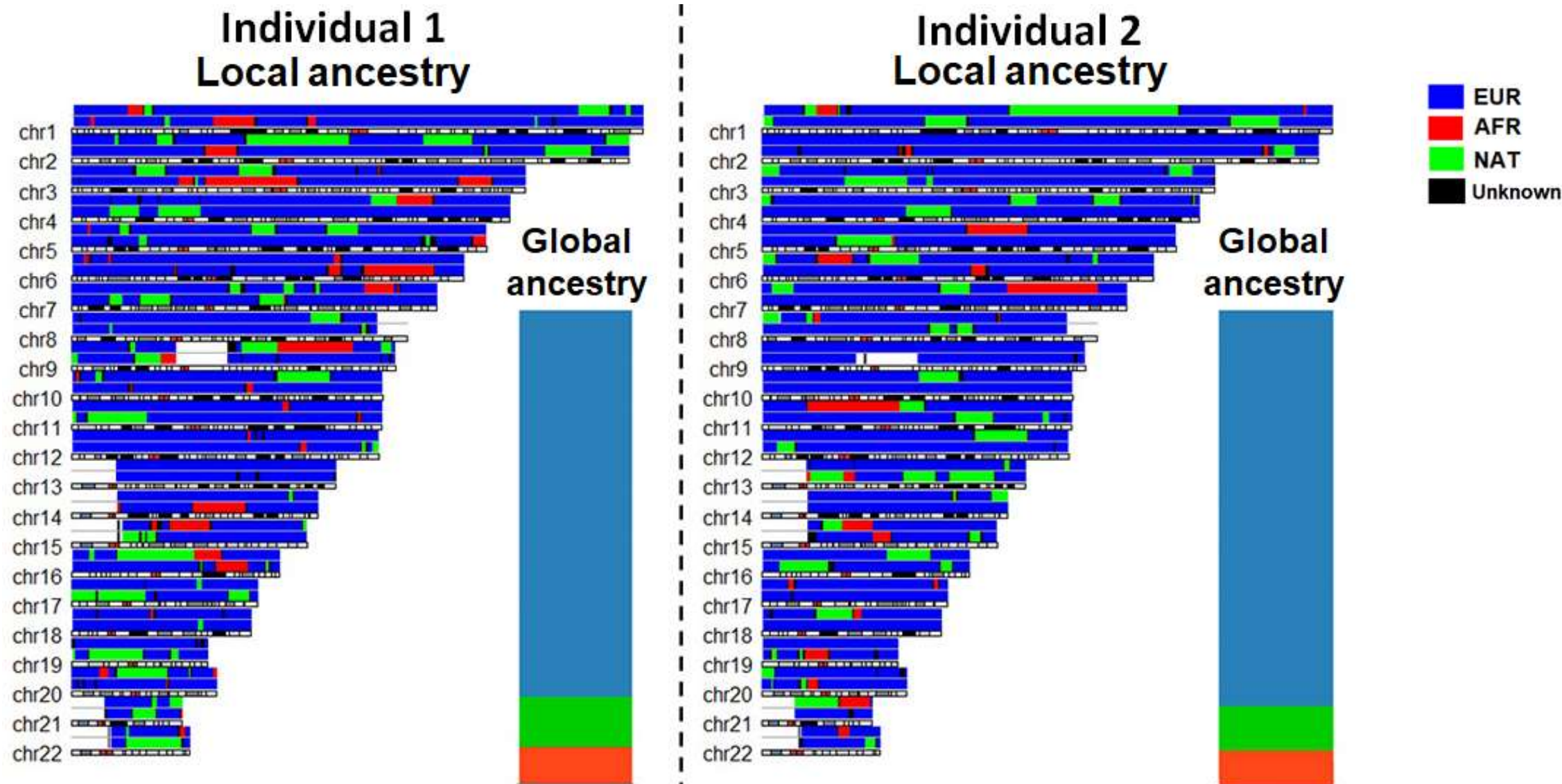
The Global Alliance for Genomics and Health*

Early data-sharing efforts have led to improved variant interpretation and development of treatments for rare diseases and some cancer types (1–3). However, such benefits will only be available to the general population if researchers and clinicians can access and make comparisons across data from millions of individuals.

Despite much progress, genomic and clinical data are still generally collected and studied in silos: by disease, by institution, and by country. Regulatory data-privacy requirements do not seamlessly lend themselves to

POLICY the secure sharing of data within and across institutions and countries (4). Current practices in research and medicine hinder the sharing of data in ways that tangibly recognize an individual's contributions. Tools and analytical methods are nonstandardized and incompatible, and the data are often stored in incompatible file formats.

Ancestralidade Global vs. Ancestralidade Local



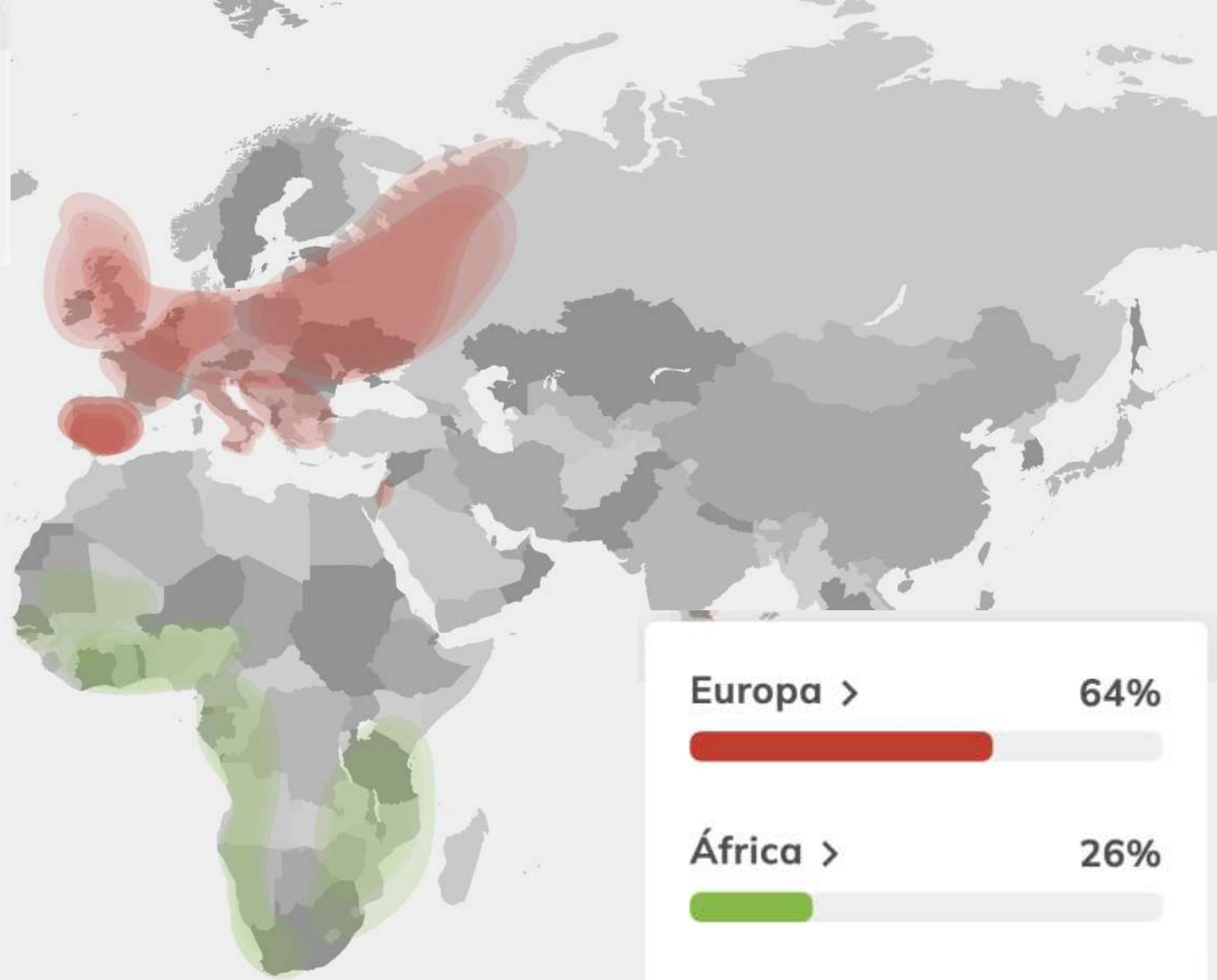


Ancestralidade Global ?



BENILTON, seu DNA indica que 64% da sua ancestralidade é proveniente da Europa.

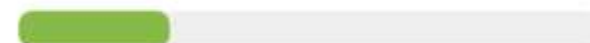
Compartilhe seus resultados:



Europa > 64%



África > 26%



Américas > 10%



Alguns dos Meus Resultados...

Gene/SNP	Genótipo	Função	Impacto Clínico
APOE	CC	Metabolismo de lipoproteínas	Resposta padrão às estatinas
SLCO1B1	TT	Transportador hepático	Baixo risco de miopatia com estatinas
CYP2C9*2	CC	Metabolismo de fármacos	Doses padrão para fluvastatina, warfarina
CYP2C9*3	AA		Metabolizador normal
CYP3A4*1B	TT		Atividade enzimática normal
CYP3A4*22	GG		Sem redução de atividade
CYP3A5*3	CT		Metabolizador intermediário

Abordagem Tradicional vs. Medicina de Precisão

Cenário	Abordagem Tradicional	Medicina de Precisão
Colesterol Alto	Atorvastatina 20mg	Atorvastatina 10-20mg (resposta superior esperada)
Anticoagulação	Warfarina dose padrão	Dose padrão (CYP2C9 normal)
Imunossupressão	Tacrolimus dose padrão	Redução de 30-50% na dose inicial
Ansiolíticos	Dose padrão	Monitoramento de efeitos prolongados



Muito obrigado!

benilton@unicamp.br

BIPMed e a Sociedade Civil – 2019

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

PORTARIA Nº 18, DE 27 DE MARÇO DE 2019

Torna pública a decisão de incorporar o sequenciamento completo do exoma para investigação etiológica de deficiência intelectual de causa indeterminada no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar o sequenciamento do exoma para investigação etiológica de deficiência intelectual da causa indeterminada como procedimento ambulatorial de alta complexidade não valorado na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, secundário ao procedimento 03.01.01.020-0-Avaliação clínica para diagnóstico de doenças raras-Eixo I:2-Deficiência intelectual, com vistas ao aconselhamento genético, em conformidade com o que estabelece a Portaria GM/MS nº 199/2014(*) e mediante protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

DENIZAR VIANNA ARAUJO

> BMC Genomics. 2011 Jun 13;12:313. doi: 10.1186/1471-2164-12-313.

Chromosome-wide mapping of DNA methylation patterns in normal and malignant prostate cells reveals pervasive methylation of gene-associated and conserved intergenic sequences

Srinivasan Yegnasubramanian ¹, Zhijin Wu, Michael C Haffner, David Esopi, Martin J Aryee, Raghav Badrinath, Tony L He, James D Morgan, Benilton Carvalho, Qizhi Zheng, Angelo M De Marzo, Rafael A Irizarry, William G Nelson

Affiliations + expand

PMID: 21669002 PMCID: PMC3124442

[Free PMC article](#)

> Nat Genet. 2014 Aug;46(8):837-843. doi: 10.1038/ng.3013. Epub 2014 Jun 22.

Ordering of mutations in preinvasive disease stages of esophageal carcinogenesis

Jamie M J Weaver ^{# 1}, Caryn S R Tim Forsheew ², Mariagnese Barbe Pierre Lao-Sirieix ¹, Mark J Dunn Benilton Carvalho ², Maria O'Don Nicola Grehan ¹, Richard Hardwic Carlos Caldas ², Matthew D Eldridge Rebecca C Fitzgerald ¹, OCCAMS

Collaborators, Affiliations + expand
PMID: 24952744 PMCID: PMC41

> Cell. 2017 Oct 19;171(3):540-556.e25. doi: 10.1016/j.cell.2017.09.007. Epub 2017 Oct 5.

Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer

A Gordon Robertson ¹, Jaegil Kim ², Hikmat Al-Ahmadie ³, Joaquim Bellmunt ⁴, Guangwu Guo ⁵, Andrew D Cherniack ², Toshinori Hinoue ⁶, Peter W Laird ⁶, Katherine A Hoadley ⁷, Rehan Akbani ⁸, Mauro A A Castro ⁹, Ewan A Gibb ¹, Rupa S Kanchi ⁸, Dmitry A Gordenin ¹⁰, Sachet A Shukla ⁵, Francisco Sanchez-Vega ¹¹, Donna E Hansel ¹², Bogdan A Czerniak ¹³, Victor E Reuter ³, Xiaoping Su ⁸, Benilton de Sa Carvalho ¹⁴, Vinicius S Chagas ⁹, Karen L Mungall ¹, Sara Sadeghi ¹,

Oncologia

➤ [Front Neurol](#). 2016 Nov 15;7:200. doi: 10.3389/fneur.2016.00200. eCollection 2016.

Cyclooxygenase-1 as a Potential Therapeutic Target for Seizure Suppression: Evidences from Zebrafish Pentylenetetrazole-Seizure Model

Patrícia Gonçalves Barbalho ¹, Benilton de Sá Carvalho ², Iscia Lopes-Cendes ¹,
Claudia Vianna Maurer-Morelli ¹

Affiliations + expand

PMID: 27895618 PMCID: PMC5108920 DOI: 10.3389/fneur.2016.00200

[Free PMC article](#)

Neurologia

➤ [PLoS One](#). 2017 Jan 4;12(1):e0169214. doi: 10.1371/journal.pone.0169214. eCollection 2017.

A Prediction Algorithm for Drug Response in Patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy Based on Clinical and Genetic Information

Mariana S Silva-Alves ¹, Rodrigo Secolin ¹, Benilton S Carvalho ², Clarissa L Yasuda ³,
Elizabeth Bilevicius ³, Marina K M Alvim ³, Renato O Santos ¹, Claudia V Maurer-Morelli ¹,
Fernando Cendes ³, Iscia Lopes-Cendes ¹

> J Neurol Sci. 2016 Sep 15;368:19-24. doi: 10.1016/j.jns.2016.06.046. Epub 2016 Jun 22.

MicroRNAs-424 and 206 are potential prognostic markers in spinal onset amyotrophic lateral sclerosis

Helen M T de Andrade ¹, Milena de Albuquerque ¹, Simoni H Avansini ², Cristiane de S Rocha ², Danyella B Dogini ², Anamarli Nucci ¹, Benilton Carvalho ², Iscia Lopes-Cendes ², Marcondes C Franca Jr ³

> PLoS One. 2017 Apr 6;12(4):e0173060. doi: 10.1371/journal.pone.0173060. eCollection 2017.

Affiliations + e>

PMID: 27538595 MicroRNA hsa-miR-134 is a circulating biomarker for mesial temporal lobe epilepsy

Simoni H Avansini ¹, Beatriz Pereira de Sousa Lima ¹, Rodrigo Secolin ¹, Marilza L Santos ¹, Ana Carolina Coan ², André S Vieira ¹, Fábio R Torres ¹, Benilton S Carvalho ³, Marina K M Alvim ², Márcia E Morita ², Clarissa L Yasuda ², Luciana R Pimenta ², Fabio Rogerio ⁴, Fernando Cendes ², Iscia Lopes-Cendes ²

> Ann Neurol. 2018 Mar;83(3):623-635. doi: 10.1002/ana.25187. Epub 2018 Mar 10.

Dysregulation of NEUROG2 plays a key role in focal cortical dysplasia

Simoni H Avansini ¹, Fábio R Torres ¹, André S Vieira ¹, Danyella B Dogini ¹, Fabio Rogerio ², Ana C Coan ³, Marcia E Morita ³, Marilisa M Guerreiro ³, Clarissa L Yasuda ³, Rodrigo Secolin ¹, Benilton S Carvalho ¹, Murilo G Borges ¹, Vanessa S Almeida ¹, Patrícia A O R Araújo ¹, Luciano Queiroz ², Fernando Cendes ³, Iscia Lopes-Cendes ¹

Neurologia

Epilepsia

> [Sci Rep](#). 2020 Mar 10;10(1):4412. doi: 10.1038/s41598-020-61401-8.

Laser microdissection-based microproteomics of the hippocampus of a rat epilepsy model reveals regional differences in protein abundances

Amanda M do Canto^{1 2}, André S Vieira^{3 2}, Alexandre H B Matos^{1 2}, Benilton S Carvalho^{4 2}, Barbara Henning^{1 2}, Braxton A Norwood^{5 6}, Sebastian Bauer^{6 7}, Felix Rosenow^{6 7}, Rovilson Gilioli⁸, Fernando Cendes^{9 2}, Iscia Lopes-Cendes^{10 11}

Affiliations + expand

PMID: 32157145 PMCID: [PMC7064578](#) DOI: [10.1038/s41598-020-](#)

[Free PMC article](#)

Benchmarking the proteomic profile of animal models of mesial temporal epilepsy

Amanda M Canto^{1 2}, Alexandre B Godoi^{1 2}, Alexandre H B Matos^{1 2}, Jaqueline C Geraldini^{1 2}, Fabio Rogerio^{2 3}, Marina K M Alvim^{2 4}, Clarissa L Yasuda^{2 4}, Enrico Ghizoni^{2 4}, Helder Tedeschi^{2 4}, Diogo F T Veiga^{1 2}, Barbara Henning^{1 2}, Welliton Souza^{1 2}, Cristiane S Rocha^{1 2}, André S Vieira^{2 5}, Elayne V Dias^{2 5}, Benilton S Carvalho^{2 6}, Rovilson Gilioli⁷, Albert B Arul⁸, Renã A S Robinson⁸, Fernando Cendes^{2 4}, Iscia Lopes-Cendes^{1 2}

Affiliations + expand

PMID: 35238489 PMCID: [PMC8994989](#) DOI: [10.1002/acn3.51533](#)

[Free PMC article](#)

> [Ann Clin Transl Neurol](#). 2022 Apr;9(4):454-467. doi: 10.1002/acn3.51533. Epub 2022 Mar 3.

Medicina de Precisão Brasil

> [Sci Rep.](#) 2019 Sep 25;9(1):13900. doi: 10.1038/s41598-019-50362-2.

Distribution of local ancestry and evidence of adaptation in admixed populations

Rodrigo Secolin ^{1 2}, Alex Mas-Sandoval ^{2 3}, Lara R Arauna ², Fábio R Torres ¹, Tânia K de Araujo ¹, Marilza L Santos ¹, Cristiane S Rocha ¹, Benilton S Carvalho ⁴, Fernando Cendes ⁵, Iscia Lopes-Cendes ⁶, David Comas ²

Affiliations + expand

PMID: 31554886 PMCID: [PMC6761108](#) DOI: [10.1038/s41598-0](#)

[Free PMC article](#)

> [NPJ Genom Med.](#) 2020 Oct 2;5:42. doi: 10.1038/s41525-020-00149-6. eCollection 2020.

The Brazilian Initiative on Precision Medicine (BIPMed): fostering genomic data-sharing of underrepresented populations

Cristiane S Rocha ^{# 1 2}, Rodrigo Secolin ^{# 1 2}, Maíra R Rodrigues ^{1 2}, Benilton S Carvalho ^{2 3}, Iscia Lopes-Cendes ^{1 2}

Affiliations + expand

PMID: 33083011 PMCID: [PMC7532430](#) DOI: [10.1038/s41525-020-00149-6](#)

[Free PMC article](#)

Displasias Esqueléticas

Case Reports > Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2021 Sep;187(3):396-408.

doi: 10.1002/ajmg.c.31937. Epub 2021 Sep 16.

Molecular diagnosis in a cohort of 114 patients with rare skeletal dysplasias

Karina C Silveira ¹, Thatiane Y Kanazawa ¹, Cynthia Silveira ¹, Maria D J Lacarrubba-Flores ¹, Benilton S Carvalho ², Denise P Cavalcanti ¹

Affiliations + expand

PMID: 34529350 DOI: 10.1002/ajmg.c.31937

Psiquiatria

> J Proteomics. 2020 Jul 30;224:103813. doi: 10.1016/j.jprot.2020.103813. Epub 2020 May 26.

Blood plasma proteomic modulation induced by olanzapine and risperidone in schizophrenia patients

Sheila Garcia-Rosa ¹, Benilton S Carvalho ², Paul C Guest ¹, Johann Steiner ³,
Daniel Martins-de-Souza ⁴

Affiliations + expand

PMID: 32464195 DOI: 10.1016/j.jprot.2020.103813



TER, 10 MAI 2022 | 10:25 | SAÚDE

Spin-off da Unicamp desenvolve teste que sinaliza resposta a antipsicóticos

A Quarium busca agora viabilizar comercialmente exame de sangue que indica a eficácia do tratamento medicamentoso em pacientes com esquizofrenia.

Futuro

- Geração de dados
- Aprimoramento de metodologias
- Disponibilização de inovações para toda a população
- Mudanças na governança, disseminação de resultados e infraestrutura
- Mecanismos eficazes de gestão de dados
- Mudança de pensamento financeiro de origem governamental

